

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-059702

(43)Date of publication of application : 05.03.1996

(51)Int.Cl. C08B 37/00
G01N 30/48
// C07B 57/00

(21)Application number : 06-137214 (71)Applicant : DAICEL CHEM IND LTD
(22)Date of filing : 20.06.1994 (72)Inventor : MURAKAMI TATSUFUMI
ICHIDA AKITO

(30)Priority

Priority number : 05149956 Priority date : 22.06.1993 Priority country : JP
06134183 16.06.1994
JP

(54) SEPARATING AGENT FOR OPTICAL ISOMER AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a separating agent, excellent in solvent resistance and optimal for optical resolution by mutually cross-linking only polysaccharide derivatives on a carrier and immobilizing the polysaccharide derivatives thereon.

CONSTITUTION: This separating agent for optical isomers is obtained by mutually cross-linking only polysaccharide derivatives on a carrier and immobilizing the polysaccharide derivatives thereon. The carrier is a silica gel having the surface inactivated to reaction and 1 μ m to 10mm grain diameter. The polysaccharide derivatives before the cross-linking are ester or carbamate derivatives of cellulose or amylose having ≥ 0.1 unreacted hydroxyl group or reactive functional group based on the glucose unit in an introduced group. The cross-linking is carried out by mutually cross-linking only the polysaccharide derivatives on the carrier with a polyfunctional cross-linking agent (a diisocyanate derivative or an acid chloride derivative, a diepoxy derivative or a divinyl derivative of a dicarboxylic acid). The hydroxyl groups at the 6-position of the cellulose or amylose are mutually selectively cross-linked. The resultant separating agent is used as a separating agent for thin-layer and gas chromatographies, especially liquid chromatography.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 29.05.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3190206

[Date of registration] 18.05.2001

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-59702

(43) 公開日 平成8年(1996)3月5日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 8 B 37/00	Z	7433-4C		
G 0 1 N 30/48	W			
// C 0 7 B 57/00	3 1 0	7419-4H		

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平6-137214
(22) 出願日	平成6年(1994)6月20日
(31) 優先権主張番号	特願平5-149956
(32) 優先日	平5(1993)6月22日
(33) 優先権主張国	日本 (J P)
(31) 優先権主張番号	特願平6-134183
(32) 優先日	平6(1994)6月16日
(33) 優先権主張国	日本 (J P)

(71) 出願人	000002901 ダイセル化学工業株式会社 大阪府堺市鉄砲町1番地
(72) 発明者	村上 達史 兵庫県揖保郡太子町沖代198番地の1
(72) 発明者	市田 昭人 兵庫県姫路市白浜町宇佐崎北3-272
(74) 代理人	弁理士 古谷 馨 (外3名)

(54) 【発明の名称】 光学異性体用分離剤およびその製造法

(57) 【要約】

【構成】 シリカゲル等の担体上で多糖誘導体同士のみを、多官能の架橋剤を用いて架橋させて、多糖誘導体を担体に固定化した光学異性体用分離剤を得る。

【効果】 耐溶剤性に優れ、光学分割用分離剤として最適である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 担体上で多糖誘導体同士のみを架橋させて、多糖誘導体を担体に固定化してなることを特徴とする光学異性体用分離剤。

【請求項2】 担体が、表面を反応不活性化した粒径 $1\mu\text{m}\sim 10\text{mm}$ 、孔径 $10\text{\AA}\sim 100\mu\text{m}$ のシリカゲルである請求項1記載の光学異性体用分離剤。

【請求項3】 架橋させる前の多糖誘導体が、未反応の水酸基をグルコースユニット当たり 0.1個以上もつセルロースまたはアミロースのエステルあるいはカルバメート誘導体である請求項1記載の光学異性体用分離剤。

【請求項4】 架橋させる前の多糖誘導体が、グルコースユニット当たり0.1個以上の反応性官能基を導入基内にもつセルロースまたはアミロースのエステルあるいはカルバメート誘導体である請求項1記載の光学異性体用分離剤。

【請求項5】 担体上で多糖誘導体同士のみを、多官能の架橋剤を用いて架橋させることを特徴とする請求項1記載の光学異性体用分離剤の製造法。

【請求項6】 架橋させる前の多糖誘導体が、未反応の水酸基をグルコースユニット当たり 0.1個以上もつセルロースまたはアミロースのエステルあるいはカルバメート誘導体である請求項5記載の光学異性体用分離剤の製造法。

【請求項7】 架橋させる前の多糖誘導体が、グルコースユニット当たり0.1個以上の反応性官能基を導入基内にもつセルロースまたはアミロースのエステルあるいはカルバメート誘導体である請求項5記載の光学異性体用分離剤の製造法。

【請求項8】 多官能の架橋剤が、ジイソシアナート誘導体、ジカルボン酸の酸塩化物誘導体、ジエポキシ誘導体またはジビニル誘導体である請求項5記載の光学異性体用分離剤の製造法。

【請求項9】 クロマトグラフィーに用いられる請求項1記載の光学異性体用分離剤。

【請求項10】 セルロースまたはアミロースの6位の位置の水酸基同士を選択的に架橋させたことを特徴とする請求項5記載の光学異性体用分離剤の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は光学異性体用分離剤およびその製造法に関し、特に担体上で多糖誘導体同士のみを架橋させることによって得られる、ラセミ体の光学分割剤として有用な分離剤およびそれを製造する方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 シリカゲルに多糖誘導体を担持した充填剤は、ラセミ体の光学異性体用分離剤として有用であることは知られている (Y. OKAMOTO, M. KAWASHIMA and K. HATADA, J. Am. Chem. Soc.

c.; 106, 5357, 1984)。しかしながら、これらの分離剤はシリカゲルに多糖誘導体を単なるコーティングのみにより担持したものであり、耐溶剤性が悪く、液体クロマトグラフィー用充填剤として用いるとき使用できない溶剤液がある。従って、多糖誘導体を担持した分離剤であって、耐溶剤性の良好な分離剤が求められている。

【0003】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、多糖誘導体のもつ有用な性質を損なわずに上記欠点を克服した分離剤について鋭意研究した結果、本発明に到達した。即ち本発明は、担体上で多糖誘導体同士のみを架橋させて、多糖誘導体を担体に固定化してなることを特徴とする光学異性体用分離剤、および担体上で多糖誘導体同士のみを、多官能の架橋剤を用いて架橋させることを特徴とする光学異性体用分離剤の製造法を提供するものである。

【0004】 本発明における多糖とは、合成多糖、天然多糖および天然物変成多糖のいずれかを問わず、光学活性であればいかなるものでも良いが、好ましくは結合様式の規則性の高いものである。例示すれば、 $\beta-1$, 4-グルカン (セルロース)、 $\alpha-1$, 4-グルカン (アミロース、アミロペクチン)、 $\alpha-1$, 6-グルカン (デキストラン)、 $\beta-1$, 6-グルカン (プスツラン)、 $\beta-1$, 3-グルカン (例えばカードラン、シゾフィラン等)、 $\alpha-1$, 3-グルカン、 $\beta-1$, 2-グルカン (Crown Gall多糖)、 $\beta-1$, 4-ガラクトン、 $\beta-1$, 4-マンナン、 $\alpha-1$, 6-マンナン、 $\beta-1$, 2-フラクタン (イヌリン)、 $\beta-2$, 6-フラクタン (レバン)、 $\beta-1$, 4-キシラン、 $\beta-1$, 3-キシラン、 $\beta-1$, 4-キトサン、 $\beta-1$, 4-N-アセチルキトサン (キチン)、プルラン、アガロース、アルギン酸等であり、アミロースを含有する澱粉なども含まれる。これらの中で、高純度の多糖を容易に得ることのできるセルロース、アミロース、 $\beta-1$, 4-キトサン、キチン、 $\beta-1$, 4-マンナン、 $\beta-1$, 4-キシラン、イヌリン、カードラン等が好ましく、特にセルロース、アミロースが好ましい。これら多糖の数平均重合度 (一分子中に含まれるピラノース或いはフラノース環の平均数) は5以上、好ましくは10以上であり、特に上限はないが500以下であることが取り扱いの容易さにおいて好ましい。

【0005】 本発明に用いられる多糖誘導体としては、上記のような多糖の水酸基の一部に、該水酸基と反応し得る官能基を有する化合物を、従来公知の方法でエステル結合またはウレタン結合させることにより誘導体化して得られる化合物が挙げられる。ここで水酸基と反応し得る官能基を有する化合物としては、イソシアナ酸誘導体、カルボン酸、エステル、酸ハライド、酸アミド、ハロゲン化物、エポキシド、アルデヒド、アルコール、あるいはその他脱離基を有する化合物であればいかなるも

3

のでも良く、例えば、脂肪族、脂環族、芳香族、ヘテロ芳香族化合物などがある。

【0006】本発明に用いられる架橋させる前の多糖誘導体として特に好ましいものは、未反応の水酸基をグルコースユニット当たり 0.1個以上もつセルロースまたはアミロースのエステルあるいはカルバメート誘導体、グルコースユニット当たり 0.1個以上の反応性官能基を導入基内にもつセルロースまたはアミロースのエステルあるいはカルバメート誘導体等である。ここで反応性官能基とは、例えば、水酸基、アミノ基、メルカプト

基、カルボキシ基、ビニル基等が挙げられる。

【0007】本発明に用いられる担体としては、表面を架橋剤と反応しないように不活性化処理した多孔質有機担体または多孔質無機担体が挙げられ、好ましくは多孔質無機担体である。多孔質有機担体として適当なものは、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート等からなる高分子物質であり、多孔質無機担体として適当なものは、シリカ、アルミナ、マグネシア、ガラス、カオリン、酸化チタン、ケイ酸塩などである。特に好ましい担体はシリカゲルであり、シリカゲルの粒径は

1 μm ~10 μm 、好ましくは1 μm ~1000 μm 、さらに好ましくは1 μm ~300 μm であり、平均孔径は10 \AA ~100 μm 、好ましくは50 \AA ~50000 \AA である。シリカゲルの表面の反応不活性化処理は、従来公知の方法で実施できる。

【0008】本発明において、多糖誘導体同士のみを架橋せしめる多官能の架橋剤としては、例えば、多官能イソシアナート誘導体、ジカルボン酸の酸塩化物誘導体、ジエポキシ誘導体、ジビニル誘導体等が挙げられるが、これらは脂肪族系であっても芳香族系であってもよい。多官能の架橋剤でも特にジイソシアナート誘導体が好ましい。本発明においては、セルロースまたはアミロースの6位の位置の水酸基同士を選択的に架橋させたものが特に好ましい。

4

【0009】なお、多糖誘導体の架橋率は1~20%が好ましい。ここで架橋率とは、多糖誘導体の未反応の水酸基と多官能の架橋剤、あるいは導入基内の反応性官能基と多官能の架橋剤が1対1に反応するとした際、もとの多糖のもつ全水酸基に対する未反応の水酸基あるいは導入基内の反応性官能基の反応率に相当する値である。

【0010】ここで多糖誘導体の水酸基同士あるいは導入基内の反応性官能基同士を架橋するとき、それらを前もって表面不活性化処理した担体に担持させておかねばならない。なお、担体に固定する多糖誘導体の量は、担体に対して1~100重量%が好ましく、5~60重量%が特に好ましい。

【0011】本発明の分離剤を製造する方法の一例を以下に示す。例えば、セルロースとトリチルクロライドを反応させ、6-O-トリチルセルロースを得る。このトリチルセルロースの水酸基と、水酸基と反応し得る官能基を有する化合物とを従来公知の方法でエステル結合またはウレタン結合させることにより誘導体化した後、塩酸などの酸でトリチル基を外してから溶媒に溶解させ、表面不活性化したシリカゲルにコーティングして、セルロース誘導体のコーティングされたシリカゲルを得る。このセルロース誘導体のコーティングされたシリカゲルに、乾燥不活性溶媒中で多官能イソシアナート誘導体を反応させることによって、セルロース誘導体同士を架橋させ、シリカゲルにセルロース誘導体を固定化させた本発明の分離剤を得ることができる。

【0012】本発明において、担体上で多糖誘導体同士のみを架橋させて、多糖誘導体を担体に固定化する方法としては、多糖の水酸基部分で架橋する場合と多糖の導入基内の反応性官能基部分で架橋する場合があるが、前者には下記反応式に示す方法がある。

【0013】

【化1】



【発明の効果】 本発明で得られた、多糖誘導体を担体に 50

このAPS-シリカゲル 200 g を塩化メチレン1000ml 中、室温で3, 5-ジメチルフェニルイソシアナート15 mlと1.5時間反応させた。グラスフィルターで濾し、塩化メチレン/メタノール=2/1、塩化メチレン、エタノール、アセトン、n-ヘキサンで洗浄した後乾燥して、表面不活性化処理したシリカゲルを得た。

【0019】② セルロース誘導体〔セルロースの6-ヒドロキシ-2, 3-ビス(3, 5-ジメチルフェニルカルバメート)誘導体〕の合成

窒素雰囲気下、グルコース単位で約0.9~1個のトリチル基が反応したトリチルセルロース4.0gを乾燥ピリジンに溶かし、3, 5-ジメチルフェニルイソシアナート10mlを加えて100℃で25時間加熱攪拌した後、メタノール700mlに注ぎ込んだ。析出した固体はグラスフィルターで濾取し、エタノール、n-ヘキサンで洗浄して乾燥した後、濃塩酸入りのメタノール中で攪拌し、トリチル基を外した。固体をグラスフィルターで濾取し、エタノール、n-ヘキサンで洗浄して乾燥し、セルロースの6-ヒドロキシ-2, 3-ビス(3, 5-ジメチルフェニルカルバメート)誘導体を得た。

【0020】③ セルロース誘導体が担持されたシリカゲルの調製

上記②で得たセルロース誘導体1.5gをテトラヒドロフランに溶解し、上記①で得たシリカゲル5.7gに均一に振りかけ、溶媒を留去してセルロース誘導体を担持し、メタノール、エタノール、n-ヘキサンで洗浄してから乾燥して、セルロース誘導体が担持されたシリカゲルを得た。

【0021】④ セルロース誘導体同士のための架橋反応によるシリカゲルへの固定化

上記③で得たセルロース誘導体が担持されたシリカゲル6.7gへ、金属ナトリウムで乾燥したトルエン(以下乾燥トルエンと称す)35mlを加え、さらにジフェニルメタンジイソシアナート110mgを加えて110℃で6時間加熱攪拌した。反応終了後、グラスフィルターで濾取し、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、n-ヘキサンで洗浄した後乾燥して、セルロース誘導体をシリカゲルに固定化した分離剤を得た。

【0022】⑤ シリカゲルに固定化されたセルロース誘導体の未反応の水酸基の修飾

上記④で得た分離剤へ、乾燥トルエン25ml、乾燥ピリジン15mlを加え、さらに3, 5-ジメチルフェニルイソシアナート0.5mlを加えて110℃で15時間加熱攪拌した。反応終了後、グラスフィルターで濾取し、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、n-ヘキサンで洗浄した後乾燥して、シリカゲルに固定化されたセルロース誘導体の未反応の水酸基をカルバモイル化した。シリカゲルへのセルロース誘導体の担持量は約19%(セルロースのグルコース単位の水酸基3個のうち2.5個がカルバモイル化したものが担持しているとして計算)であっ

た。

【0023】比較例1

(多糖誘導体同士および多糖誘導体とシリカゲルの両方を架橋させて、シリカゲルに多糖誘導体を固定化した分離剤の調製) グルコース単位で約0.9~1個のトリチル基が反応したトリチルセルロース1.8gをテトラヒドロフランに溶かし、アミノプロピルシラン処理をしたシリカゲル(ダイソー製)6.0gに均一に振りかけ、溶媒を留去してトリチルセルロースを担持した。これにメタノール75ml、濃塩酸0.75mlを注ぎ、一晚室温に放置してトリチル基を除去した。濾過の後、メタノールで洗浄した。これにメタノール75ml、トリエチルアミン0.75mlを注ぎ、5分間攪拌して、再度濾過し、メタノールで洗浄してから乾燥した。

【0024】窒素雰囲気下、前記で得たセルロースを吸着させたシリカゲル3.4gへ、乾燥トルエン6.5mlに4, 4'-ジフェニルメタンジイソシアナート49.3mgを溶かしたものを加え、さらに乾燥ピリジン2.5mlを加えて60℃で加熱攪拌した。5時間後、乾燥ピリジン20mlを注いでから、3, 5-ジメチルフェニルイソシアナート0.75mlを加え、110℃に加熱した。18時間後グラスフィルターに取り出して濾過してテトラヒドロフランで洗浄し、乾く前にメタノール、エタノール、n-ヘキサンで洗浄してから乾燥して、多糖誘導体同士および多糖誘導体とシリカゲルの両方を架橋させて、シリカゲルに多糖誘導体を固定化した分離剤を得た。シリカゲルへのセルロース誘導体の担持量は約18%(セルロースのグルコース単位の水酸基3個のうち2.5個がカルバモイル化したものが担持しているとして計算)であった。

【0025】比較例2

(セルローストリス(3, 5-ジメチルフェニルカルバメート)をシリカゲルにコーティングした分離剤の調製) 窒素雰囲気下で、セルロース(重合度約300)3.5kgをピリジン56リットルに加え、これにセルロースに対して大過剰の3, 5-ジメチルフェニルイソシアナート23.1kgを100℃で加え、105℃で攪拌しながら、12時間反応した。次いで、この反応液を冷却し、メタノール3リットルを加えた後、メタノール160リットル中に投入した。生じた沈澱物を濾過により回収後、乾燥し、セルローストリス(3, 5-ジメチルフェニルカルバメート)11.8kgを得た(収率88%)。得られたセルローストリス(3, 5-ジメチルフェニルカルバメート)720gをアセトン4.7リットルに溶解し、これを3-アミノプロピルシラン処理したシリカゲル(ダイソーSP-1000)2880gに攪拌しながら滴下し、完全に混合した後、溶媒を留去して、分離剤3580gを得た。

【0026】応用例1

実施例1で調製した多糖誘導体をシリカゲルに固定した分離剤を充填剤として用い、長さ25cm、内径0.46cmのステンレススチール製のカラムにスラリー充填法で充填し

て光学分割用カラムを作製した。このカラムをそのまま、あるいは各種有機溶媒で洗浄した後、表 1 に示す各種ラセミ体の光学分割を行った。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) には日本分光製の JASCO 875-UV を使用した。溶離液の流速は 1.0ml/min、温度は*

*25℃の条件下で行った。結果を表 1 に示す。なお、表中で表される用語の定義は次の通りである。

【0027】

【数 1】

$$\text{容積比 } (k_1') = \frac{(\text{対掌体の保持時間}) - (\text{デッドタイム})}{(\text{デッドタイム})}$$

$$\text{分離係数 } (\alpha) = \frac{\text{より強く吸着される対掌体の容量比}}{\text{より弱く吸着される対掌体の容量比}}$$

$$\text{分離度 } (R_s) = \frac{2 \times \left[\begin{array}{l} \text{より強く吸着される対掌体と} \\ \text{より弱く吸着される対掌体の} \\ \text{両ピーク間の距離} \end{array} \right]}{\text{両ピークのパンド幅の合計}}$$

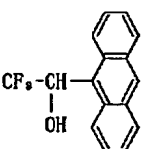
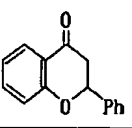
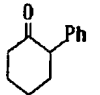
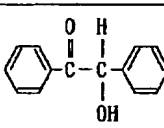
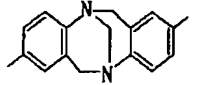
【0028】応用例 2

比較例 1 で調製した分離剤を充填剤として用い、長さ 10 cm、内径 0.46cm のステンレススチール製のカラムにスラリー充填法で充填してカラムを作製した。このカラムを各種有機溶媒で洗浄した後、表 1 に示す各種ラセミ体の光学分割を行った。高速液体クロマトグラフィー (HP ※

※ LC) には日本分光製の JASCO 875-UV を使用した。溶離液の流速は 0.4ml/min、温度は 25℃ の条件下で行った。結果を表 1 に示す。

【0029】

【表 1】

ラセミ化合物	作製直後の実施例 1 のカラム ¹⁾			洗浄後の実施例 1 のカラム ²⁾			洗浄後の比較例 1 のカラム ¹⁾		
	k_1'	α	R_s	k_1'	α	R_s	k_1'	α	R_s
	1.40	2.19	7.83	1.31	2.06	8.86	1.99	1.55	2.85
	1.01	1.15	1.27	0.99	1.13	1.14	1.37	分割せず	
	0.81	1.25	1.90	0.81	1.25	1.87	1.00	1.14	0.71
	1.84	1.17	1.73	1.82	1.16	1.63	2.57	分割せず	
	0.60	1.53	2.85	0.57	1.61	3.21	1.06	1.30	1.29

【0030】注)

1) 実施例 1 で作製したカラム：

溶離液 ヘキサン/イソプロパノール = 9/1

2) 実施例 1 で作製したカラムを THF、アセトン、メ

タノールで流速 1.0ml/min. で各 30 分洗浄したもの：

溶離液 ヘキサン/イソプロパノール = 9/1

3) 比較例 1 で作製したカラムを THF、アセトンで流速 1.0ml/min. で各 30 分洗浄したもの：

11

溶離液 ヘキサン/イソプロパノール=9/1

応用例3

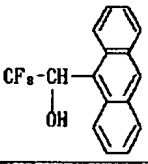
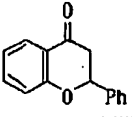
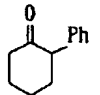
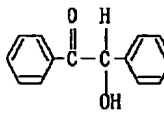
比較例2で調製した分離剤を充填剤として用い、長さ25cm、内径0.46cmのステンレススチール製のカラムにスラリー充填法で充填して光学分割用カラムを2本作製した。一方のカラムについては、そのまま表2に示す各種ラセミ体の光学分割実験を行い、表2の結果を得た。溶離液はヘキサン/イソプロパノール=9/1、溶離液流速は1.0 ml/min.、温度は25℃の条件下で実施した。他

12

方のカラムについては、ヘキサン/イソプロパノール/テトラヒドロフラン=9/1/1、9/1/2、9/1/4、9/1/8、メタノールで各30分洗浄してから、表2に示す各種ラセミ体の光学分割実験を行い表2の結果を得た。溶離液はヘキサン/イソプロパノール=9/1、溶離液流速は1.0 ml/min.、温度は25℃の条件下で実施した。

【0031】

【表2】

ラセミ化合物	洗浄前の比較例2のカラム			洗浄後の比較例2のカラム		
	k_1'	α	R_s	k_1'	α	R_s
	1.75	3.55	13.01	1.09	3.04	2.93
	1.38	1.48	3.62	0.79	1.40	1.03
	1.20	1.13	1.08	0.78	分割せず	
	2.28	1.65	6.36	1.34	1.57	1.62